

ЭФФЕКТЫ ПРОПРАНОЛОЛА НА ГЕМОДИНАМИКУ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Колеснева Виктория Константиновна, Молчанова Алина Викторовна

Научный руководитель: д.м.н., профессор Михайлова Е. И.

Гомельский государственный медицинский университет,

Гомель, Республика Беларусь

Кафедра общей и клинической фармакологии

Аннотация. В статье рассматривался аспект лечения пациентов с циррозом печени, который имеет вероятность осложнения развития портальной гипертензии. Так, в результате для лечения использовались неселективные бета-блокаторы (НСББ), а именно пропранолол, на фоне приема которого оценивались изменения гемодинамических показателей у пациентов различных гаплотипов гена $\beta 2$ -АР с циррозом печени.

Ключевые слова: портальная гипертензия, цирроз печени, неселективные бета-блокаторы, гемодинамические показатели.

Цель исследования. Изучить эффекты пропранолола на гемодинамику у пациентов с циррозом печени.

Материалы и методы. В проспективном когортном исследовании приняли участие 47 пациентов с циррозом печени (ЦП) различной этиологии, среди которых было 30 (63,83%) мужчин и 17 (36,17%) женщин. Медиана возраста составила 57,0 (95%ДИ:52,95-61,68) лет. Все участники исследования были европеоидами и постоянно проживали на территории Республики Беларусь. Основную массу исследуемых составляли пациенты с вирусной этиологией.

Все участники исследования были информированы о его целях и предстоящих процедурах, а также у них было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

В качестве неселективного бета-блокатора использовался пропранолол. Он действует на несколько звеньев патогенеза портальной гипертензии (ПГ) при ЦП: блокада $\beta 2$ -адренорецепторов оказывает неограниченное $\alpha 1$ адренергическое влияние на артериолы внутренних органов, способствуя спланхической вазоконстрикции и снижению портального притока; блокада $\beta 1$ -адренорецепторов уменьшает сердечный выброс, что улучшает гипердинамический циркуляторный статус; сокращение времени транзита по кишечнику устраняет избыточный рост бактерий и препятствует эндотоксемии [1].

Прием пропранолола в дозе 40 мг производился утром однократно внутрь. До и через 2 часа после приема пропранолола с соблюдением всех необходимых требований проводилось измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Генотипирование одиночных нуклеотидных полиморфизмов rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β 2-АР выполнялось с помощью метода полимеразной цепной реакции путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ампликонов (ПДРФ-анализ).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), лицензионный номер 12334567. Для проверки нормальности распределения использовался тест Шапиро-Уилка. Вследствие ненормальности распределений количественные показатели описывались в виде медианы (Me) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот. Количественные признаки в трех несвязанных группах сравнивались с применением критерия Краскала-Уоллиса, двух независимых групп – критерия Манна-Уитни. В качестве специализированного непараметрического post-hoc теста использовался тест Коновера. Сравнение двух связанных совокупностей проводилось с применением критерия Вилкоксона. Уровень статистической значимости установлен равным 0,05.

Результаты. Диффузные хронические заболевания печени и цирроз печени входят в число шести основных причин смерти пациентов в возрасте от 35 до 60 лет, составляя от 14 до 30 случаев на 100000 населения, при этом летальность в мире в среднем составляет около 2 млн человек в год [2]. Среди женщин происходит 1 из 3 смертей, связанных с печенью.

Заболевания печени являются одиннадцатой по значимости причиной смерти, а цирроз печени является десятой по значимости причиной смерти в Африке и девятой по значимости причиной в Юго-Восточной Азии и Европе.

В настоящее время имеются указания о роли полиморфизмов гена β 2-АР в терапии портальной гипертензии. Так, несколько исследований, проведенных на здоровых добровольцах, выявили, что носители гомозиготы Gly16-Glu/Gln27 демонстрируют усиленный вазодилататорный ответ, тогда как носители гомозиготы Arg16-Gln27 показывали противоположный результат [3].

В результате на первом этапе проведен анализ гаплотипического разнообразия гена β 2-АР среди пациентов с ЦП. Оказалось, что наиболее распространенными явились гетерозиготные варианты гаплотипов гена β 2-АР, которые встречались в 51,06% случаев (n=24). Несколько реже выявлялись гомозиготные варианты Gly16-Glu/Gln27, которые имели место у 36,17% (n=17) пациентов. Самым редким стал гаплотип Arg16-Gln27, который был обнаружен в 12,77 % (n=6) случаев.

На втором этапе проведена оценка гемодинамических показателей (частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления) у пациентов с ЦП с различными гаплотипами гена β 2-АР до и после приема пропранолола (Таблица 1-2).

Какие-либо различия в частоте сердечных сокращений как до, так и после приема пропранолола среди носителей всех трех гаплотипов не наблюдались (Таблица 1).

Таблица 1. Анализ динамики частоты сердечных сокращений у пациентов с ЦП с различными гаплотипами гена $\beta 2$ -АР до и после приема пропранолола

Группы пациентов	ЧСС; уд/мин; Ме (95% ДИ)		Р**	ΔЧСС (%), Ме (95% ДИ)	Р***
	Прием анаприлина				
	До	После			
Гомозиготы Gly16-Glu/ Gln27	71,11 (66,02-74,00)	59,00 (55,00-62,95)	0,0003	-25,00 (-12,53 – -25,35)	-
Гомозиготы Arg16-Gln27	66,00 (60,00-81,25)	59,50 (53,39-71,64)	0,03	-10,41 (-8,59 – -11,98)	0,01 (1-2)
Комплексные гетерозиготы	70,00 (65,49-76,01)	61,00 (60,00-63,00)	<0,0001	-11,99 (-9,95 – -15,21)	0,03 (1-3)
Р*	0,61	0,26		0,01	

*р для теста Краскела-Уоллиса; р** для теста Вилкоксона; р*** для Манна-Уитни

В то же время, как видно из таблицы 1, прием пропранолола (40 мг внутрь однократно) привел к существенному снижению ЧСС у носителей всех трех гаплотипов ($p < 0,05$). Однако, степень снижения ЧСС (Δ ЧСС, %) была выше у носителей гомозигот Gly16-Glu/Gln27 в сравнении с носителями гомозигот Arg16-Gln27 ($p = 0,01$) и комплексных гетерозигот ($p = 0,03$).

Уровень среднего артериального давления (СрАД) как до, так и после приема пропранолола среди носителей всех трех гаплотипов существенных различий не продемонстрировал (Таблица 2).

Таблица 2. Анализ динамики среднего артериального давления у пациентов с ЦП с различными гаплотипами гена $\beta 2$ -АР до и после приема пропранолола

Группы пациентов	СрАД, мм рт.ст., Ме (95% ДИ)		Р**	Кратность изменения СрАД, Ме (95% ДИ)
	Прием анаприлина			
	До	После		
Гомозиготы Gly16-Glu/ Gln27	93,00 (83,06-99,95)	83,00 (78,08-90,00)	0,002	0,90 (0,89-0,93)
Гомозиготы Arg16-Gln27	94,00 (83,97-101,84)	92,00 (82,19-96,61)	0,35	0,95 (0,89-1,08)
Комплексные гетерозиготы	93,00 (92,00-97,00)	85,00 (83,00-88,51)	0,0002	0,92 (0,91-0,93)
р*	0,99	0,48		0,10

р * для теста Краскела-Уоллиса; р** для теста Вилкоксона

Тем не менее, как видно из Таблицы 2, прием пропранолола (40 мг внутрь однократно) привел к существенному снижению СрАД только у носителей гомозигот Gly16-Glu/Gln27 ($p = 0,002$) и комплексных гетерозигот ($p = 0,0002$). У носителей гомозигот Arg16-Gln27 СрАД значительного снижения не продемонстрировало ($p = 0,35$). Кратность изменения СрАД

среди носителей всех трех гаплотипов существенных различий не продемонстрировал ($p=0,10$).

Заключение. Бета-блокаторы уменьшают портальный кровоток как путем прямого селективного воздействия на гладкую мускулатуру мезентериальных сосудов, так и опосредованно — через подавление высвобождения вазодилатирующих пептидов. Селективные бета-блокаторы менее эффективны [4]. Также предполагается, что НСББ снижают риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [5]. В целях исследования испытуемые принимали пропранолол перорально. Затем было проведено сравнение геодинамических показателей, а именно частоты сердечных сокращений и артериального давления, до приема препарата и после. В результате значимых различий выявлено не было. Кроме того, одной из поставленных нами целью являлось более детальное изучение влияния пропранолола на пациентов различных гаплотипов гена $\beta 2$ -адренорецептора. На основе результатов исследования были сделаны следующие выводы:

1. У пациентов с ЦП наиболее распространенными явились гетерозиготные варианты гаплотипов гена $\beta 2$ -АР, которые встречались в 51,06% случаев. Несколько реже выявлялись гомозиготные варианты Gly16-Glu/Gln27, которые имели место у 36,17% пациентов. Самым редким стал гаплотип Arg16-Gln27, который был обнаружен в 12,77% случаев.

2. Степень снижения ЧСС была выше у носителей гомозигот Gly16-Glu/Gln27 в сравнении с носителями гомозигот Arg16-Gln27 ($p=0,01$) и комплексных гетерозигот ($p=0,03$).

3. Выраженное снижение СрАД было обнаружено у носителей гомозигот Gly16-Glu/Gln27 ($p=0,002$) и комплексных гетерозигот ($p=0,0002$). У пациентов с наличием гомозигот Arg16-Gln27 СрАД значительного снижения не продемонстрировало ($p=0,35$).

Список источников

1. «Клиническое окно» применения бета блокаторов при циррозе печени / И. Л. Кляритская [и др.] // Крымский терапевтический журнал. 2017. № 4 (35). С. 14-21.
2. Светова Э. В., Сапронова Н. Г., Кательницкий И. И. Возможности помощи больным с циррозом печени, осложнённым портальной гипертензией // Медицинский вестник Юга России. 2018. № 9 (1). С. 6-16.
3. β -2 Adrenergic receptor gene polymorphism and response to propranolol in cirrhosis / D. R. Kong [et al.] // World Journal of Gastroenterology. 2015. Vol. 21, № 23. P. 7191-7196.
4. Нагиев А. М., Сулейманов Э. Б. Современные подходы к применению бета-блокаторов в лечении цирроза печени вирусной этиологии // Журнал "Актуальна інфектологія". 2018. Т. 6, № 5. С. 271-272.
5. Неселективные β -блокаторы при циррозе печени: эффект «терапевтического окна» и выживаемость пациентов / В. Л. Коробка [и др.] // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17, № 28. С. 16-22.